

## 薬効解析センター

助教授 小松 かつ子 (薬学博士)

助手 東田 千尋 (薬学博士)

本センターは、世界各地の民族薬物に関する資料の収集及び整理、薬効の評価及び解析並びにデータベースの構築を行い、世界の伝統薬物及び薬用植物に関する共同研究を推進することを目的としている。主な研究課題と本年度の成果は下記のとおりである。

### I. 伝統薬物に関するデータベース (ETHMED) の構築

1. 民族薬物資料館保有の伝統薬物標本の同定、整理と画像を主としたデータベース化
2. 伝統薬物標本の形態学的・分類学的データ、化学成分及び薬理作用に関するデータの構築

### II. 薬効の評価と解析に関する研究

中国医学など世界の伝統医学で用いられる生薬並びに方剤の、難治性の神経疾患やそう痒症に対する有効性の検討とそれらの薬理作用の機序に関する研究

### III. 生薬の品質評価に関する研究

1. 遺伝子解析による生薬の同定法開発に関する研究
2. 生薬の基源と品質に関する研究

### IV. 世界の伝統医薬学の調査研究

仏教を背景としたアジア諸国の伝統医薬学及び薬物の交流に関する研究

(III, IVは資源開発部門との共同研究)

### 本年度の研究成果 (研究課題項目)

#### 1. 遺伝子解析による生薬の同定法開発に関する研究 (III-1)

生薬は天産物に由来するため種々の品質のものが市場に流通する。その中には基源を異にする生薬 (異物同名品) もありしばしば治療効果にバラツキを生じさせる原因になっている。したがって基源の同定は生薬の品質を評価する上で重要な意味を持っており、従来この目的のため組織形態や成分組成を比較する研究が行われている。今回新たな方法として分子生物学的手法の応用を検討した。植物の系統分類の分野では、低次分類群を対象とした遺伝子解析として RFLP 分析や RAPD 分析が多用されている。しかし、これらの分析法は乾燥保存され、また微生物汚染の可能性のある生薬への適用には問題があると考えられた。そこで、科や種のレベルで塩基配列の違いが報告されている 18S rRNA 遺伝子に着目し、生薬と、原植物を含む近縁植物との間で配列の相同性を調べることで生薬の同定が可能であるかを検討した。まず、日本産及び中国産「川芎」とそれらの原植物の根茎について検討した。新鮮な植物と同様に生薬からも DNA を得ることができたが、この DNA は 20kb 以下の種々の長さに切断されていた。しかしこれを鋳型にして PCR 法により 18S rRNA 遺伝子領域を増幅することが可能であった。日本産及び中国産「川芎」の当該遺伝子の塩基配列は 1808 塩基対で、それぞれ原植物である *Cnidium officinale*, *Ligusticum chuanxiong* と完全に一致した。ただし両植物間でも一致し、植物学上の類縁性が同遺伝子でも示された。対照とした *Angelica acutiloba* var. *sugiyamae* も上流から 670 番目の塩基が置換されているのみであった

```

P. ginseng      481 : A T A A C A A T A C   C G G G C T G A T T   C A G T C T G G T A   A T T G G A A T G A   520
P. japonicus      * * * * * * * * * *   * * * * * C * T *   G * * * * * * * * * *   * * * * * * * * * *
P. quinquefolius * * * * * * * * * *   * * * * * C * G *   G * * * * * * * * * *   * * * * * * * * * *

P. ginseng      681 : C G A T C G T C T C   G T C C C T T C T G   C C G G C G A T G C   G C T C C T G T C C   720
P. japonicus      * * * * * * * * * *   * * * * * * * * * *   * * * * * * * * * *   * T * * * * * * * * * *
P. quinquefolius * * * * * * * * * *   * * * * * * * * * *   * * * * * * * * * *   * C * * * * * * * * * *

```

Fig. 1 Comparison of 18S rRNA gene sequences among *Panax* species. Different base substitutions were observed at nucleotide positions 497, 499, 501 and 712.

ことから、セリ科ではこの遺伝子領域の塩基配列に差異が少ないことが示唆され、同科由来の生薬の同定にはこの遺伝子領域は有効でないと考えられた〔原著1〕。一方、ウコギ科 *Panax* 属に由来する3種の人参類生薬については良好な結果が得られた。各々の原植物である *Panax ginseng*, *P. japonicus* 及び *P. quinquefolius* の18S rRNA 遺伝子の塩基配列はすべて1809塩基対で、それらの配列の間では上流から497, 499, 501, 712番目の塩基の位置に置換が認められた (Fig. 1)。生薬の「人参」, 「竹節人参」, 「広東人参」も各々の原植物と同一の塩基配列であったことから、これらの人参類生薬については18S rRNA 遺伝子の塩基配列を決定すれば同定が可能であることが示唆された。なお、GenBankに登録されている他の高等植物と相同性を調べたところ、*Panax* 属の3種間で置換が認められた500塩基付近に置換が集中していた〔原著2〕。

## 2. 生薬の基源と品質に関する研究 (III-2)

1) アジア産 *Adiantum* 属植物19種の胞子の微細構造及び小葉におけるケイ素及びカルシウムの分布様式を分析走査顕微鏡により検討し、胞子の形態上の4形質、spicular cell 及び毛や乳頭状突起の分布に起因するケイ素の局在部位の分布様式 (5タイプに分けられる)、及びシュウ酸カルシウムの結晶形によるカルシウムの局在部位の形状 (3タイプ) を精査し、さらに偽胞膜の形態を観察して、それらを総合することにより各種が分類可能であることを明らかにした (Table 1)。これにより、偽胞膜及び胞子の付いた小葉片があれば同属植物に由来する伝統薬物は同定可能である〔原著3〕。なお、これらの伝統薬物は清熱、解毒、利尿、去痰、強壯、収斂薬などとして用いられる。

2) 漢薬「升麻」は発疹性熱性疾患、発熱頭痛、咽喉腫痛、痔疾、化膿性疾患などに、専ら「升麻葛根湯」などの処方に配合されて用いられる繁用生薬である。また、異物同名品の多い薬物としても知られている。近年日本には中国からの輸入品が流通しているが、それらを同定する手段は未だない。升麻の生薬学的研究の基礎研究として、今回中国及び日本に広く分布する *Cimicifuga simplex* の地下部を用いて、観察部位の違いによる内部形態の変化、生育年数 (根茎に残る茎の残基数に表れる) の違いによる外部及び内部形態の変化、及びそれらの地域間差異を詳細に検討し、同属各種を比較するための前提条件を設定した〔原著4〕。また、根茎の二次木部の年輪様構造を表す指標として、木部の放射軸上の各位置における道管の径の度数分布を相関グラフとして表す方法を画像解析装置を用いて開発した (Fig. 2)。

3) 「花椒」は消化不良、胃内停水、心腹の冷痛、回虫症などに応用される漢薬で、日本の「山椒」に対比される。日本薬局方の規定では花椒は生薬として使用できないが、食品市場にはすでに流通している。両薬物の品質上の差異を解明する目的で市場品の基源についても検討しているが、今回は *Zanthoxylum* 亜属に由来する中国及び日本市場品等の基源を検討した。比較に用いた中国産同亜属7種3変種の果皮及び小花柄は組織学的特徴により区別可能であった。また、*Zanthoxylum armatum* var. *subtrifoliatum* には果皮の裂開面の頂部先端の形状と走査顕微鏡所見の異なる2タイプがあり、これらは精油成分の xanthoxylin の有無も異なることが明らかになった。花椒市場品の大半は同亜属由来であるが、その内 *Z. bungeanum* の成熟果皮に由来するものと *Z. armatum* var. *subtrifoliatum* のやや未熟または未熟な果皮に由

Table 1 Morphological Characteristics of False Indusium and Spores, and Distributional Patterns of Silicon and Calcium on Ultimate Pinnules of *Adiantum* Species

Series	Species	False indusium			Spore				Ultimate pinnule	
		Shape	Hair	Shape Ornamentation	The ratio of the laesura	Equatorial diameter ( $\mu\text{m}$ )	G*	Distribution of Si	Distribution of Ca	
Caudata	<i>A. capillus-junonis</i>	s,e,b	—	RT SCA a	0.71–0.77–0.84	41.6–44.5–48.2	①	A	$\gamma$	
	<i>A. caudatum</i>	s,e,b	+	ST TUB	0.61–0.73–0.82	28.0–30.8–33.2	②	D	$\gamma$	
	<i>A. zollingeri</i>	s,e,b	—		0.54–0.63–0.68	30.1–32.1–33.7		A (D)	$\beta$	
	<i>A. malesianum</i>	s,e,b	+	EXV	0.69–0.81–0.96	32.2–34.5–36.4	③	D	$\gamma$	
	<i>A. edgeworthii</i>	s,e,b	—	a	0.59–0.71–0.81	31.4–32.9–36.8	④	A	$\gamma$	
	<i>A. philippense</i>	s,e,b	—	b	0.70–0.78–0.86	34.2–39.5–43.5		A	$\alpha$	
Pedata	<i>A. myriosorum</i>	e,b,r	—	b	0.65–0.68–0.74	26.4–28.5–29.7	⑤	B	$\beta$	
	<i>A. pedatum</i>	s,e,b,r	—	b	0.46–0.65–0.79	35.0–41.5–47.8	④	B	$\beta, \gamma$	
Flabellulata	<i>A. flabellulatum</i>	s,e	—	b	0.58–0.67–0.75	38.1–40.7–44.2		A	$\gamma$	
	<i>A. hispidulum</i>	o	+	SCA b	0.68–0.76–0.84	37.5–38.4–39.5		D	$\gamma$	
Venusta	<i>A. venustum</i>	o-r	—	a	0.63–0.74–0.81	35.9–38.8–42.1		B	$\gamma$	
	<i>A. bonatianum</i>	o	—	a	0.49–0.60–0.70	36.1–38.8–41.0		C	$\gamma$	
	<i>A. davidii</i>	o-r,r	—	a,b	0.51–0.61–0.71	35.8–37.8–39.9		B	$\gamma$	
	<i>A. monochlamys</i>	o,o-r	—	a	0.19–0.29–0.46	43.9–48.5–51.8	⑥	E	$\gamma$	
	<i>A. fimbriatum</i>	s,e	—	a	0.23–0.36–0.62	37.3–41.9–46.0	⑦	A	$\beta, \gamma$	
Veneri- Capilliformia	<i>A. edentulum</i>	e	—	COV	0.68–0.75–0.86	46.5–50.4–57.1	⑧	B	$\gamma$	
	<i>A. capillus-veneris</i>	s,e,r,o-r	—	RT b	0.73–0.94–1.00	34.0–39.8–45.9	⑨	A	$\gamma$	
	<i>A. aethiopicum</i>	o-r, r	—	SCA b	0.90–0.96–1.00	31.5–33.0–34.6	⑩	A	$\beta$	
	<i>A. cuneatum</i>	o,o-r	—	b	0.57–0.67–0.80	36.2–39.2–42.3	①	B	$\gamma$	

False indusium—Shape : s, semicircular ; e, elliptical ; b, broad linear ; r, reniform ; o, orbicular ; o-r, orbicular-reniform. Spore—Shape : RT, round triangle ; ST, subtriangle. Ornamentation : SCA, scabrate (a, minute granules grow closely ; b, several minute granules aggregate to form one granule) ; TUB, tuberoso ; EXV, extervermiculate ; COV, convolute. The ratio of the laesura and equatorial diameter : Minimum, mean and maximum values are shown. \*G ①–⑩ : Nineteen species were divided into 10 groups according to characteristics of spores. Ultimate pinnule—Distribution of Si : A, greater amount of silicon is detected on veins than on intercostal areas of upper and lower sides ; B, the lower side is similar to A in distributional pattern and the upper side shows uniform distribution of silicon ; C, great amount of silicon is detected on intercostal areas of both sides in linear form, besides the veins ; D, much silicon is observed along the locations of hairs, besides the veins ; E, much silicon is observed on the top of papillae in lower side, besides the veins. Distribution of Ca :  $\alpha$ , calcium is present in linear form ;  $\beta$ , spots of calcium are observed ;  $\gamma$ , no typical mass is observed.

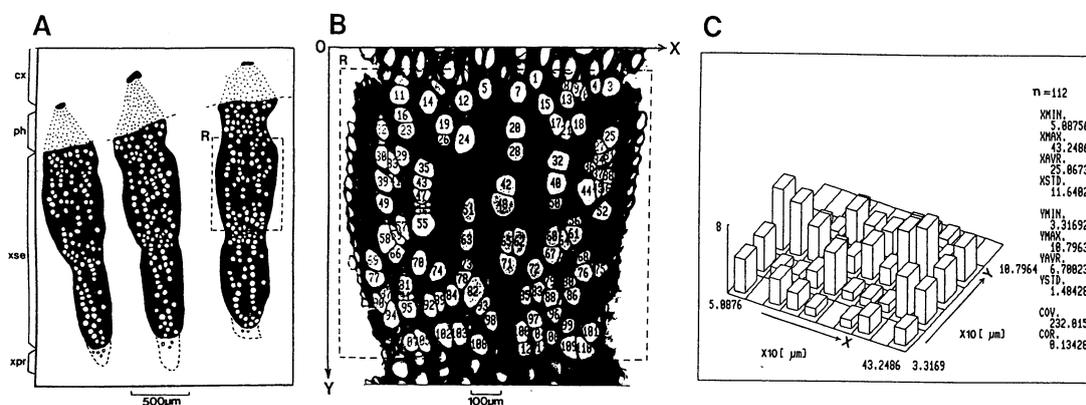


Fig. 2 Diagrams Illustrating the Image Analysis Method

A : Diagram of vascular bundles of *C. simplex* in transection of rhizome between stem residues. The second-year growth region of secondary xylem, as R, is selected for analysis. B : Binary image with the background image of xylem after selecting the vessels. The position of vessels (expressed by the center of gravity) is indicated with X and Y coordinate from the arbitrary center, over the right of region "R". C : Correlation graph for frequency distribution of various sized vessels in region "R" (The X axis shows the position of vessels in the radial direction of xylem and the Y axis shows the diameter of vessels).

来するものがそれぞれ半数認められた。後者の2/3以上は xanthoxylin を含む果皮からなっていた〔原著5〕。

4) 漢薬「雪蓮花」は清熱解毒，調經止血などの目的に用いられ，キク科の *Saussurea* 属植物の全草に由来するとされる。しかし，四川省松藩市場品は花冠の形態から *Sorooseris* 属植物であると考えられた。同属植物はチベット医学では「Srol-gong」として知られている。今回ブータンから同生薬を入手したことから，これら2薬物について *Sorooseris* 属植物3種1亜種の全草と比較組織学的に検討した。その結果，前者は *S. hookeriana*，後者は *S. gillii* と *S. umbrella* の混合品であった〔原著6〕。

5) 柑橘類生薬は一般に健胃薬とされるが，中医学や漢方では臨床上それぞれ区別して使用される。同類の生薬が多い上，柑橘類は食用として多種類が栽培されるためその基源は非常に複雑である。さらに同じ原植物でも「陳皮」と「青皮」，「枳実」と「枳殼」のように採取時期により名称や用法が異なる生薬があり，品質評価が難しい生薬群の一つとされている。近年これらに含まれるポリメトキシフラボン類やクマリン類に抗潰瘍，抗炎症作用などが報告されていることから，代表的な柑橘類5種 (*C. unshiu*, *C. reticulata*, *C. sinensis*, *C. natsudaidai*, *C. aurantium*) の果皮について，これらの成分の組成，含量，成熟に伴う変化を HPLC により検討した。また，組織形態の成熟に伴う変化も観察した。その結果，5種の新鮮果皮中のポリメトキシフラボン類，クマリン類の含有パターンは種に固有であり，各々のパターンは成熟過程を通じて維持されていた。成分含量は8~10月頃に最大となった (Fig. 3)。フラボノイド配糖体の含有パターンも種に固有であったが，成分含量は未熟期ほど高かった。成熟に伴う変化は組織形態にも明瞭に現れ，果皮の厚さに対する油室の長さとの積の比率を調べたところ，採取日との間に良好な相関性を示した。また，この関係は種ごとに異なっていた〔原著7〕。

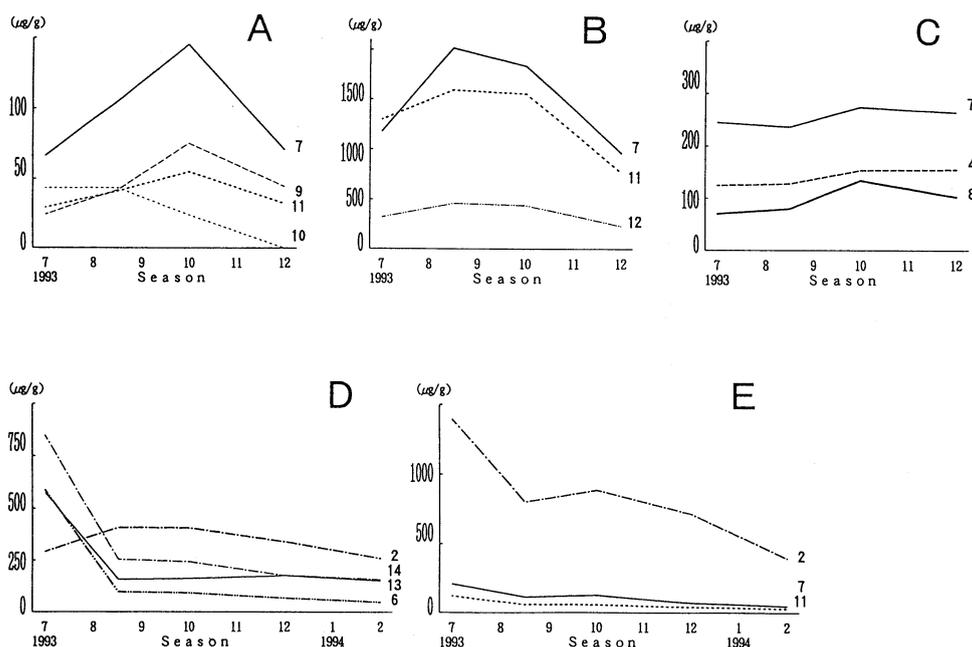


Fig. 3 Seasonal Changes in the Contents of Polymethoxylated Flavonoids and Coumarins of *Citrus* Peels  
**A**, *C. unshiu* ; **B**, *C. reticulata* ; **C**, *C. sinensis* ; **D**, *C. natsudaidai* ; **E**, *C. aurantium*.  
**2**, meranzin ; **4**, sinensetin ; **6**, oxypeucedanin ; **7**, nobiletin ; **8**, tetra-*O*-methylscutellarein ;  
**9**, 3', 4', 3, 5, 6, 7, 8-heptamethoxyflavone ; **10**, 3-hydroxy-3', 4', 5, 6, 7, 8-hexamethoxyflavone ;  
**11**, tangeretin ; **12**, 5-demethylnobiletin ; **13**, epoxyauraptin ; **14**, isoimperatorin.

### 3. 神経の分化, 成長, 再生のメカニズムに関する研究 (II)

脳はシナプスの可塑性を基盤にして, 記憶や学習といった高次機能を形成していると考えられている。未成熟なニューロンがシナプス形成に至る過程や神経ネットワークの修正, 再構築の機序を明らかにするには神経分化の研究が必要であることから, ニューロンモデル NG108-15 細胞を用いて, その神経突起伸展や細胞増殖抑制に関与する新規因子 TA20 を cDNA クローニングした。TA20 の機能を調べるために, 発達中のラット脳内での TA20 mRNA 発現量の変化を検討した〔原著 9〕。TA20 mRNA は胎生 13 日から 16 日の間の脳内で増加し始めるが, 大脳皮質では生後より生前の方が発現量が高く, 小脳プルキンエ細胞での発現は生後も徐々に高まった。海馬の TA20 mRNA は生前, 生後を通して高い発現量を保った (Fig. 4)。以上, TA20 は, 神経可塑性の生じていると思われる部位と時期に対応してその発現量が増加していることが示されたことにより, 神経ネットワークの形成に関与している可能性が示唆された。

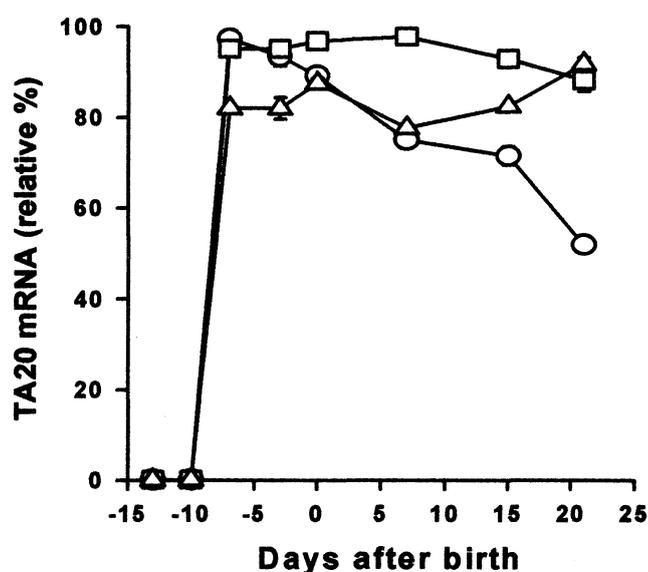


Fig. 4 The expression change of TA20 mRNA in developing rat brains. The relative expression levels of TA20 mRNA in the cerebral cortex (○), hippocampus (△) and cerebellum (□) are shown through the development. Quantified expression values of TA20 mRNA are shown as relative percentages to a maximum intensity. Data are expressed as means  $\pm$  S.E. (bars) values of six slices from three animals.

### 4. 痛覚のメカニズムに関する研究 (II)

最近, 痛覚の伝達や, 痛み刺激に対する反応が増大する痛覚過敏および正常では痛みを起こさない刺激で痛みを生じるアロディニアなどの発症における, 侵害受容性一次求心線維から遊離する glutamate の役割が注目を集めている。末梢組織の炎症状態下では, 脊髄後角ニューロンの侵害受容野が変化することが知られており, この現象に, 侵害刺激による一次求心線維からの glutamate の遊離の分布変化の関与も推測される。遊離量だけでなく遊離部位の変化をも調べるためには, 脊髄での glutamate の遊離とその変化を高精度に画像として捉える, いわゆる glutamate 遊離の可視化法の確立が必要である。そこで, ラット脊髄腰膨大部の切片を glutamate dehydrogenase と  $\text{NAD}^+$  を含む栄養液を満たした培養皿に固定し, 脊髄に終止する一次求心線維の終末から薬物刺激により遊離される glutamate を, 増加する NADH の蛍光として共焦点 UV レーザー走査顕微鏡を用いて検出することで, glutamate 遊離の量と部位の可視化を初めて示した〔原著 10〕。Capsaicin 刺激による glutamate 遊離は主として脊髄後角 I, II 層および X 層で認められたのに対し, 高濃度  $\text{K}^+$  イオン刺激による遊離は脊髄前角を含む灰白質全体で見られることを明らかにした (Fig. 5)。これらの結果から, 正常時に, glutamate を遊離する capsaicin 感受性の一次求心線維は, 主として脊髄後角 I, II および X 層に終止していることが示唆された。

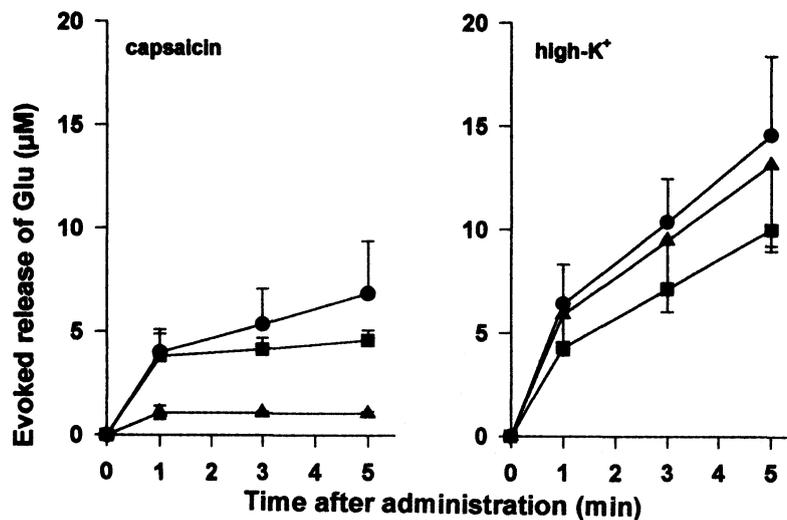


Fig. 5 Time-course of glutamate (Glu) release increased by capsaicin or high  $K^+$ . The increase in fluorescence 1, 3 and 5 min after stimulation with  $10 \mu M$  capsaicin or  $80 mM$  KCl was quantified as Glu concentration in superficial laminae (●), lamina X (■) and ventral horn (▲), respectively. Data are expressed as mean  $\pm$  S.E. (bars) values of three slices from three animals.

#### 5. 中国における仏教医学の調査研究 (IV)

紀元前6世紀にインドで発祥した仏教は、宗教も哲学も科学も含む総合的な人間学で、根本思想そのものにインド医学(アユルヴェーダ)が反映し、また経典中に医薬学記事が多く見られる。したがって、仏教を信仰した民族は少なからずインド医学の影響を受けていると考えられる。そこで、大乘仏教が伝播した地域で発達している伝統医学を医療及び薬物の面から比較することにより、各地におけるインド医学の展開または対立関係を解明して、北方系東洋医学(チベット医学、モンゴル医学、中国医学)の個々の特徴を明確にする目的で、「仏教医学の調査研究(平成5~7年度)」を行った。また、現代医療に貢献できる薬物や養生法の探索も目的の1つとした。ここで仏教医学とは仏教に関連する医療活動のすべてを指すものと広く解釈して、寺院で行われている医療(1)、仏教と融合した形で医学が成り立っているチベット医学(2)及びその流れを汲むモンゴル医学(3)、経典中に記載されている医薬学部分(僧侶の健康・治療面に関する内容、純粋なインド医学)(4)に関して調査した。また、道家思想の元に発達した中国医学に、仏教が影響を及ぼしたかについて(5)も検討した。大乘仏教の中国への伝播には2系統即ち、紀元前後に成立した初期大乘仏教が中央アジアを経て長安さらには沿海地区まで伝わり、梁から唐代(6~8世紀)に隆盛した系統と、後期大乘仏教が7世紀頃チベットに伝わり(ラマ教)、さらに13世紀にモンゴルへ進出した系統があり、中国ではそれぞれを漢伝仏教、藏伝仏教と称する。そこで調査地及び機関として、前者については漢伝仏教伝播経路にあたる河西走廊(甘肅省敦煌、蘭州市、陝西省西安市)、現在中国仏教の四大中心地の内の山西省五台山、安徽省九華山、四川省峨眉山、及び僧侶による医療活動が盛んであると聞いた福建省の寺院を対象にして、研究機関を含めて訪問した(1a)。後者については西藏自治区、青海省、甘肅省及び内蒙古自治区の寺院(1b)の他、同地域に発達しているチベット医学またはモンゴル医学に基づいて治療を行っている藏医院または蒙医院、付属製薬所、藏医学院または蒙医学院などを調査対象にした(Fig. 6)。調査方法は座談会形式の聞き取りが主で、同時に使用薬物、周辺地域の薬用資源植物の蒐集も行った。仏典の調査では大正新脩大藏經の律藏及びチベット大藏經の丹珠爾に関する各種文献を検討した。調査結果は以下のようである。

1a. 敦煌洞窟の医画、出土された医卷の衛生予防面の内容に仏教の影響が見られる。五台山、九華山、峨眉山、福建省などでは善行としての医療活動がわずかながら見られた。自己経験として中国医学を学ん

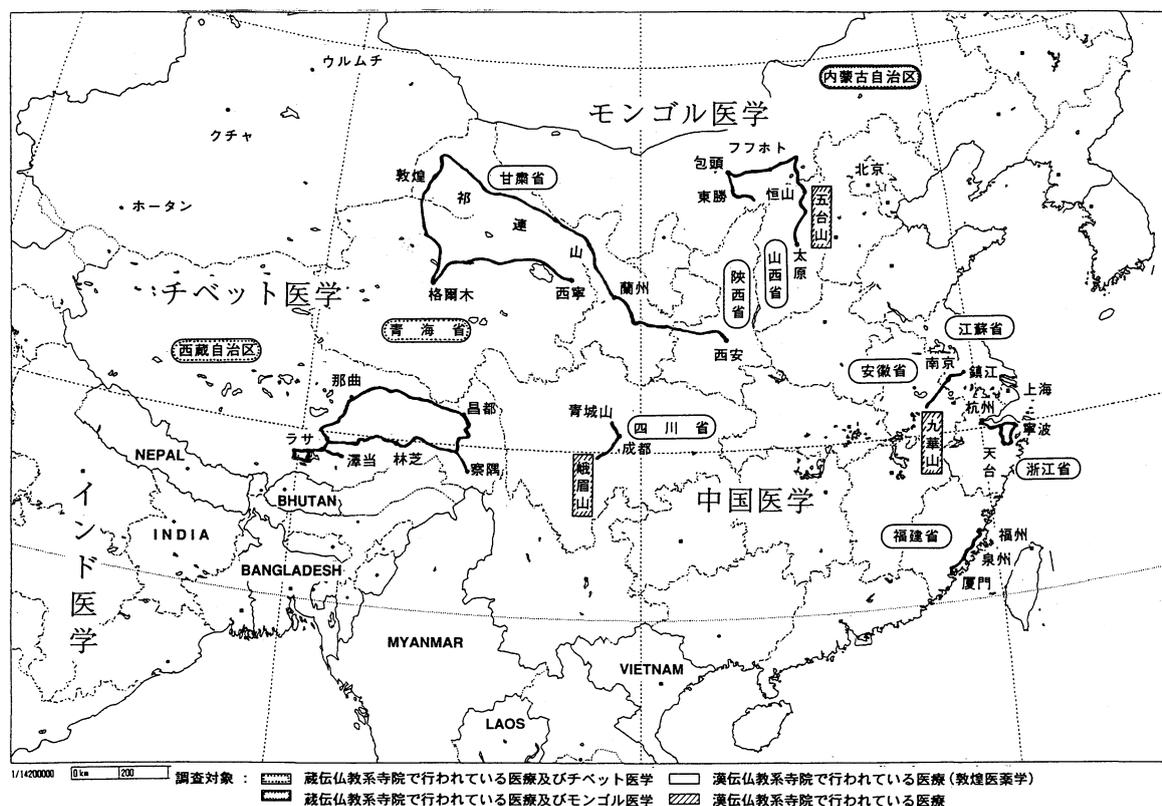


Fig. 6 調査地域

だ者、中草薬の知識のある者、気功や推拿術を修得した者（先祖代々；師から伝授；出家前中医師であった；自分自身で名医の処方を集めた等）が医療活動をしており、精神面を別にすると草医師または中医師となんら変わらない。また福建省では寺院に附属診療所を設けて中医師や西洋医師を雇っていた。

1b. 蔵伝仏教では五明の内の医方明が重視され、かつては殆どの寺院に医薬学院（マンパザサン、メンツェカン）と医院あったが、国家からチベット医学、モンゴル医学が正式に認められ、蔵（蒙）医院、蔵（蒙）医学院が許可されるようになるとわずかに残るだけになった。青海省の塔爾寺はその1つであった。

2. チベット大蔵経丹珠爾の医方明部に収められている7文献の内、『アシュターンガ・フリダヤ・サンヒター（医学八分科精粹便覧）』はチベット医学の聖典『ギュシー（四部医典）』やその解説書『ヴァイドゥルヤ・ゴンポ（藍瑠璃）』と関係があるとされ、インド医学の伝播に仏教が大きな役割を果たしたことがわかる。チベット医学はトリ・ドーシャなど理論面ではインド医学を踏襲するが、薬物の面では独自性があり、西藏の蔵医院では丸剤が多用され（製剤数300~350種類）、原料生薬500~700種類の内インド産は20%にすぎず70%が西藏産、それらは高地性植物の地上部からなるものが多い。一方、青海省蔵医院では散剤が多く、薬浴によるリウマチ、皮膚病の治療に力が入られていた。生薬は30%を中薬材公司から購入しており、中国化が見られた。最近国家レベルで編纂された『蔵薬標準』が徹底されればこの傾向は益々強まるものと思われる。紅景天、兎耳草、冬虫夏草、蔵茵陳、独一味などが研究対象になっていた。

3. モンゴル医学ではチベット医学とそれが伝播する以前にあった独特な医療とが融合しており、外治療法（瀉血、灸、針刺、電療法、振動治療、接骨術）や食餌療法（馬乳酒の利用）に特徴がある。製剤の処方チベット薬と同様である（Table 2）が、原料生薬は同名であってもチベット生薬と基源が異なるものが多い。

4. 律蔵の「根本説一切有部毘奈耶薬事」に記載されている薬物について考察した。

Table 2 チベット製剤とモンゴル製剤の対比

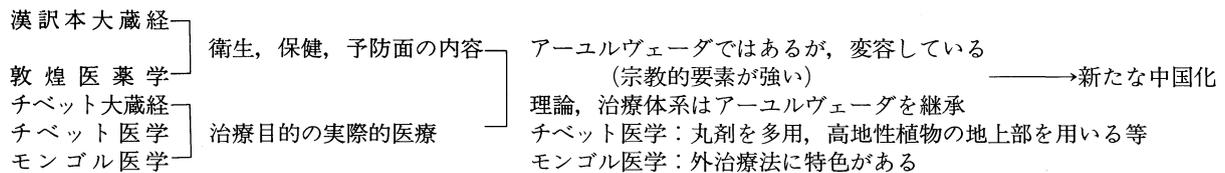
藏薬名(英名)*	蒙薬名	蒙語	構成生薬	主治
ལཱུ་གཞུ་མལ། Aru 3 (Myrobalan 3)	那如-3	ལཱུ་གཞུ་མལ། -3	訶子, 草烏, 藜蘆	風湿, 関節疼痛, 腰腿冷痛, 歯牙疼痛
ཙན་དན་སུམ་ཐང། Tzan-dan 3 (Sandalwood 3)	贊丹-3	ཙན་དན་སུམ་ཐང། -3	白檀香, 肉豆蔻, 広藜 (三味檀香湯散)	心熱動悸, 煩燥不安
རྟིག་ཏུ་བུ་ལ། Tig-ta 8 (Felwort 8)	地格達-8	རྟིག་ཏུ་བུ་ལ། -8	地格達, 木鼈子, 木香, 黄柏皮等8味 (八味獐牙菜散)	“協日(ティンバ)”熱引起的頭痛, 目膚と小便赤黄, 肝胆の熱, 黄疸
སུག་སྐྱེལ་བཅོལ། Sug-smel 10 (Cardamom 10)	蘇格木勒-10	སུག་སྐྱེལ་བཅོལ། -10	蘇格木勒(小豆蔻), 藜蘆, 芒果核, 蒲桃, 大托葉雲実, 冬葵果, 麝香等10味(十味豆蔻丸)	腎寒, 腎虚, 腰腿疼痛, 尿閉, 腎結石
བྱག་ཞུན་བུ་ལ། Brag-zhun 13 (Shilajit 13)	嘎日迪-13	བྱག་ཞུན་བུ་ལ། -13	訶子, 石菖蒲, 麝香, 珍珠, 肉豆蔻, 禹粮土, 甘草等13味	半身不遂, 左癱右瘓, 口眼歪邪, 四肢麻痺, 腰腿不利, 言語不清, 筋骨疼痛, 神經麻痺, 風湿, 關節疼痛
དལེས་བུ་ལ། Da-li 16 (Rhododendron 16)	達力-16	དལེས་བུ་ལ། -16	杜鵑葉, 蘇格木勒, 石榴, 肉豆蔻, 方海(螃蟹), 甘草等16味(十六味杜鵑花丸)	浮腫, 咳嗽音啞, 胸滿腹脹, 消化不良 寒火交争, 頭昏眩暈, 肺氣腫
བསམ་ལེན་རྟོ་བ། bSam-phe! Nor-bu (Mind-increasing jewel)	額日敦-烏日勒	བསམ་ལེན་རྟོ་བ།	紅花, 石灰華, 丁香, 肉豆蔻, 草果, 訶子, 甘草, 藏木香, 木香等30味 (如意至宝丸)	白脈病, 半身不遂, 風湿, リウマチ, 布病, 肌筋萎縮, 神經麻痺, 腎損脈傷, 瘟疫熱病, 癩癧瘡瘍, 久熱不愈
ཨ་གར་ལོ་ལྷ། A-gar 35 (Eaglewood 35)	阿嘎日-35	ཨ་གར་ལོ་ལྷ། -35	沈香, 訶子, 丁香, 苦參, 麝香等35味 (三十五味沈香丸)	山川間熱, “赫依(ルン)”熱兼盛, 胸滿氣喘, 干咳痰少, 游走刺痛, 心悸失眠, 神昏譫語

\*T. J. Tsarong, Handbook of Traditional Tibetan Drugs (1980). (内蒙古蒙薬製薬廠, 内蒙古庫倫蒙薬廠, 内蒙古烏蘭浩特市中蒙薬廠の製剤)

5. 金光明最勝王經に「病に四種の別あり。風, 熱, 痰陰及び総集の病-(ヴァーユ, ピッタ, カッパ, 3者の合病)」、摩訶僧祇律に「病とは404病あり。風病に101あり。-」とあり, この概念は陶弘景校訂の『補闕肘後百一方』, 孫思貌著の『千金要方』などに見られる。また, インドの眼科治療も王璇撰の『外台秘要』で紹介されており, 仏教隆盛期に中国医学に影響を与えていたことがうかがわれる。ただし4元素の理論は中医の陰陽五行説とは実際のところ相入れなかったことが指摘されている。生薬面ではインド薬物(訶子, 鬱金, 白豆蔻, 木香など)は唐代以降も中国各地で使用され現在でも重要な漢方処方構成生薬になっている。

以上に基づき, 中国における仏教医学について考察すると Fig. 7 のようになる。

○仏教医学とは, 善行による医療を除けば, 仏教とともに伝播したアーユルヴェーダであるといえる。



○中国医学との関連

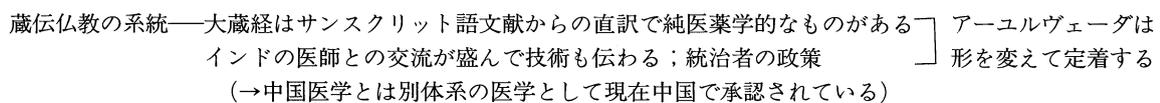
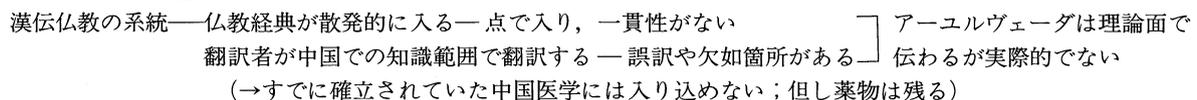


Fig. 7 まとめ

## ◇ 原 著

## 1. 遺伝子解析による生薬の同定法開発に関する研究

## 1) A New Approach for the Identification of a Chinese Traditional Medicine, "Chuanxiong" by 18S Ribosomal RNA Gene Sequences

*Phytomedicine*, 3(4), 387-389, 1996.

HIROTOSHI FUSHIMI, KATSUKO KOMATSU, MASAHARU ISOBE and TSUNEO NAMBA

We report a new method for the identification of a popular Chinese traditional medicine, "Chuanxiong" by gene sequences. Two samples of "Chuanxiong" were chosen that are the rhizomes of *Cnidium officinale* Makino, from Japan, and *Ligusticum chuanxiong* Hortorum, from China, both of family Apiaceae. Their 18S rRNA gene sequences were targeted because they can be obtained from every organs of the plant and hundreds of their copies are contained in a genome. Total DNAs were extracted from the fresh rhizomes. The 18S rRNA regions of extracted DNA were amplified by the polymerase chain reaction (PCR) and their sequences were determined. The same procedure was performed on the crude drugs stored within two years. 18S rRNA gene sequences of "Chuanxiong" from Japan and China were found to be of 1808 bases and to correspond completely with those of the original plants, *C. officinale* and *L. chuanxiong*, respectively. However, no different base substitution was observed between two species because of their taxonomic similarity. Thus, we succeeded to extract the total DNA from crude drugs which were processed and stored for a long time and to determine their 18S rRNA gene sequences that corresponded to those of original plants. This suggests that the present analytical method of gene sequencing is useful for identification of traditional medicines.

2) 18S Ribosomal RNA Gene Sequences of Three *Panax* Species and the Corresponding Ginseng Drugs

*Biol. Pharm. Bull.*, 19(11), 1530-1532, 1996.

HIROTOSHI FUSHIMI, KATSUKO KOMATSU, MASAHARU ISOBE and TSUNEO NAMBA

Total DNA was extracted from the fresh under-

ground parts of three *Panax* separate species. The 18S rRNA regions of extracted DNA were amplified by the polymerase chain reaction (PCR) and their sequences were determined. In each species, the sequences were found to be of 1809 base pairs (bps) but with different gene sequences. Different base substitutions were observed at nucleotide positions 497, 499, 501 and 712, The same procedure was performed on commercial samples of Ginseng Radix, *Panax Japonici* Rhizoma and American Ginseng. Each sequence completely corresponded with that of each original plant, namely *P. ginseng*, *P. japonicus* and *P. quinquefolius*, respectively. This is the first time that 18S rRNA gene sequencing on *Panax* species was carried out. Previously, Ginseng drugs have been identified mainly by their external and internal structure. Thus this method will be useful in identifying Ginseng drugs at the gene level.

## 2. 生薬の基源と品質に関する研究

3) *Adiantum* 属植物の生薬学的研究(第5報), 胞子の形態及び小葉におけるケイ素及びカルシウムの分布様式に基づく分類

薬学雑誌, 116(2), 125-137, 1996.

小松かつ子, 飯田浩一, 蔡少青, 御影雅幸, 吉沢健史, 難波恒雄

Crude drugs derived from *Adiantum* species are used as febrifuge, antidote, diuretic, tonic, etc. Some commercial samples of these drugs are composed of finely cut ultimate pinnules only, which have false indusia and spores. In this paper, in order to establish a classification method based on the characteristics of the ultimate pinnules and their attachments, the morphological study using stereoscope and scanning electron microscope, and X-ray microanalysis using an electron probe microanalyzer were carried out on the false indusia and spores, and the ultimate pinnules, respectively, of 19 *Adiantum* species. The results showed that examined all species could be distinguished from each other by the following characteristics: in the false indusium, the shape and the presence or absence of hairs; in the spore, the shape, the ornamentation, the ratio of the laesura, and the equatorial diameter; in the X-ray images of the ultimate pinnule, the distributional patterns of silicon and calcium. The distributional patterns of silicon were due to the

presence of spicular cells, hairs and papillae, and calcium was present as crystals of calcium oxalate. The average content of silicon in the ultimate pinules of *Adiantum* species was 1.99 %.

4) 漢薬「升麻」の生薬学的研究(第1報), *Cimicifuga* 属植物の地下部の一般的形態及び *C. simplex* の形態変異と本種に由来する「升麻」について  
*Nat. Med.*, 50(3), 222-231, 1996.

小松かつ子, 李 曉波, 山路誠一, 難波恒雄

“Shengma (升麻)” is a popular Chinese crude drug used for treatment of exanthema, fever, piles and suppurative inflammation. The Chinese pharmacopoeia describes that this drug is derived from the rhizomes of *Cimicifuga heracleifolia*, *C. dahurica* and *C. foetida* of the family Ranunculaceae. According to our field research, the commercial “Shengma” available in Chinese markets presented various external features, suggesting different botanical origins of the drug. In order to establish a criteria for the identification of the botanical origins of “Shengma,” a comparative anatomical study was carried out on 9 *Cimicifuga* species. In this paper, rhizomes of *C. simplex* from different growing areas were examined for their morphological and anatomical characters. It was found that for a comparative study, the best parts to be observed were the portions between two neighboring stem residues of rhizome with more than 5 stem residues and the portion of the stem residues 2-3 mm up from their base. The differences observed between the rhizomes of *C. simplex* from Japan and those from China were in the following characteristics: the shape and diameter of and distance between stem residues, thickness of cortex and shape of secondary xylem in rhizome; the diameter and sclerification of primary ray cells in stem residue; and appearance of sclereids in cortex in rhizome and stem residue. Moreover, “Shengma” of Shanxi Prov. market was identified as *C. simplex* from China.

5) 「花椒」及び「山椒」の生薬学的研究(第2報), *Zanthoxylum* 亜属に由来する漢薬「花椒」, チベット薬物「gYer-ma」及びアーユルヴェーダ薬物「Tumburu」について

*Nat. Med.*, 50(5), 328-343, 1996.

伊藤 親, 小松かつ子, 劉 玉萍, 施 大文, 難波恒雄

Commercially obtained Chinese crude drug “Hua-jiao” samples may be divided into two groups according to their morphology: the first group includes those derived from the subgenus *Zanthoxylum* which is the majority, and the other group includes those from the subgenus *Fagara*. In the present studies, a comparative anatomical study was performed on the pericarps and pedicels of 7 species and 3 varieties of the subgenus *Zanthoxylum*. As the result, these species were broadly grouped into 3 categories by the following characteristics: presence or absence of projections on pericarp, density of lamellar formed by cuticle on pericarp and presence or absence of oil sac of pedicel. Moreover, each species of the 3 categories could be distinguished from each other by differences in the thickness of pericarp and endocarp, thickness of cuticle and presence or absence of sclereids in mesocarp, of cork cells in cortex and of fibers outside phloem of pedicel. *Z. armatum* var. *subtrifoliatum* was further divided into two types, A and B, according to the presence or absence of xanthoxilin in pericarp, and differences in the shape of tip margin in the dehiscence face of pericarp and in the shape of lamella on the surface. Based on the differences of each species, commercial “Hua-jiao” samples were shown to be mostly mature pericarps of *Z. bungeanum* or slightly immature to immature ones of *Z. armatum* var. *subtrifoliatum* (type A : type B = 2 : 1) and these two kinds were circulating evenly in the recent Chinese markets. The botanical origin of the Tibetan crude drug “gYer-ma” in the Nepalese market was identified as *Z. armatum* and *Z. bungeanum*, and that of the Ayurvedic crude drug “Tumburu” mostly as *Z. armatum* in the Nepalese markets and as mixtures of *Z. armatum* var. *subtrifoliatum* (type A) and *Z. bungeanum* in the Bhutanese market.

6) Pharmacognostical Studies on the Chinese Crude Drug “Xuelianhua (雪蓮花)” and Related Ethno-medicines (Part 1), On Chinese Crude Drug “Xuelianhua” and Tibetan Crude Drug “Srol-gong” Derived from *Soro-seris* (Compositae) Plants

*J. Jpn. Bot.*, 71(5), 288-299, 1996.

SEIICHI YAMAJI, RUI-PING YANG, KATSUKO

KOMATSU, TIAN-ZHI WANG and TSUNEO NAMBA

The Chinese crude drug "Xuelianhua," that is also known as "Bya-rgod sug-pa" in Tibetan Medicine, is used for rheumatoid arthritis, menoxenia, *etc.* and has been reported to be derived from whole plants of genus *Saussurea* of family Compositae. However, one sample from Songpan market, Sichuan Prov., was found to be derived from *Soro-seris* plant possessing ligulate flowers and multiseriate pappi. *Soro-seris* plant is reported to be used for fever and rheumatoid arthritis in Tibetan Medicine under the name of "Srol-gong." We obtained it in Thimphu market, Bhutan. In the present paper, to identify the commercial samples above, a comparative anatomical study was carried out on leaves, stems and underground parts of three species and one subspecies of *Soro-seris* growing wild around Tibet. Four taxa could be distinguished from each other by the following characteristics: the number of vascular bundles in midrib, the degree of roughness of anticlinal wall of epidermal cell, and type of hairs in leaf; presence or absence of interfascicular cambium and vascular bundle cap in stem, *etc.* Based on these results, the botanical origins of "Xuelianhua" from Songpan and "Srol-gong" from Thimphu were determined to be the whole plants in flowering to fruiting of *Soro-seris hookeriana* and a mixture of those of *S. gillii* and *S. umbrella*, respectively.

7) 柑橘類生薬の基源と品質に関する研究(第1報),  
*Citrus* 属 5 種の果皮の成分及び組織形態の成熟に伴う変化

*Nat. Med.*, 50(2), 114-127, 1996.

土田貴志, 山本知枝, 山本恵一, 人見信之, 小坂昇, 鹿野英士, 岡田正道, 小松かつ子, 難波恒雄

Chemical and anatomical characteristics of fresh peels of *Citrus* species, i.e. *Citrus unshiu*, *C. reticulata*, *C. sinensis*, *C. natsudaidai* and *C. aurantium* and the fruit ripening processes of these species were compared. As regards the polymethoxylated flavonoids and coumarins, each species had a specific HPLC profiles which did not change much during the maturation. Each of the polymethoxylated flavonoid and coumarin contents reached its maximum during the fruit ripening season, in August-October. The flavonoid-glycoside contents were the highest in young peels, which decreased as

the fruit matured. Anatomical variations in the thickness of peels, the length, width and shape of oil cavities among fruits in one tree, individual trees in one area and individual areas and parts of fruit were less than the variations in the polymethoxylated flavonoid and coumarin contents. Evident variations were observed in these characteristics and amounts of hesperidin crystals among peels from different species and in different seasons. The ratio of the size of oil cavities to the thickness of peels (length × width of oil cavities/peel thickness) increased as the fruit matured. The polymethoxylated flavonoid and coumarin contents gave valuable information about the identification of species and the anatomical structures about the maturing stage.

8) 中薬細辛商品药材の基源研究

中国中薬雑誌, 21(12), 712-717, 1996.

蔡少青, 王璇, 朱妹, 李君山, 楼之岑, 難波恒雄, 小松かつ子

从中国 28 省市收集到細辛商品药材 158 份, 发现其中仅 3/4 来源于中国药典品种, 其余 1/4 来源于非中国药典品种。111 份来源于北細辛, 在 26 省市使用; 25 份来源于单叶細辛, 在 10 省区使用; 另 22 份来源于华細辛, 杜衡等 9 种植物。

3. 神経の分化, 成長, 再生のメカニズムに関する研究

9) Expression of mRNA for a neuronal differentiation factor, TA20, in developing rat brains.

*Neurosci. Res.*, 24, 421-425, 1996.

Tohda, C., Nagai, S., Kuraishi, Y. and Nomura, Y.

In our previous study, a novel factor, TA20, was isolated from NG108-15 cells. The TA20 mRNA was increased by stimulation which also induced neuronal differentiation. Neuronal cells over expressed with TA20 extended long neurites and stopped cell growth (Tohda et al., 1995, *Neurosci. Res.*, 23 : 21-27). We investigated the expression pattern of TA20 mRNA in developing rat brains to predict physiological roles of TA20, TA20 mRNA began to increase between embryonic days 13 and 16. TA20 mRNA was observed mainly in neocortical, hippocampal and precerebellar neuroepithelium on embryonic day 16. Although the level of TA20 mRNA in the cerebral cortex was higher before birth than after birth, the level in cerebellar

Purkinje cells increased gradually even after birth. The high expression level of TA20 mRNA in the hippocampus was maintained before and after birth. Thus, TA20 was expressed highly in brain regions in which neurons were changing morphologically and qualitatively, suggesting that TA20 may be involved in neuronal formation *in vivo*.

#### 4. 痛覚のメカニズムに関する研究

##### 10) Visualization of glutamate release from rat spinal cord with a confocal laser scanning microscope

*Neurosci. Res.*, **24**, 183-187, 1996.

Tohda, C. and Kuraishi, Y.

Visualization of the release of an excitatory neurotransmitter, glutamate (Glu), from a slice preparation of the brain and spinal cord may be of great advantage in studying the release of Glu from a small population of neurons. When capsaicin (10  $\mu$ M) was applied to a slice of rat spinal cord immersed in a medium containing glutamate dehydrogenase (GDH), an oxidized form of nicotinamide adenine dinucleotide (NAD<sup>+</sup>), and tetrodotoxin, we observed an apparent increase of fluorescence in superficial laminae and lamina X, using a confocal laser scanning microscope. Such an increase was not observed in the absence of either NAD<sup>+</sup> or GDH, inhibited by removal of extracellular Ca<sup>2+</sup>, and abolished by capsazepine (100  $\mu$ M). In contrast with capsaicin, Glu release evoked by high-K<sup>+</sup> was observed in all laminae throughout the grey matter. The present results suggest that this system enables us to see the site of the release of Glu as an image and that capsaicin releases this amino acid mainly in superficial laminae and lamina X in the spinal cord.

#### ◇ 学会報告

(以下の1~8の内容は資源開発部門の項参照)

- 1) 楊 瑞萍, 小松かつ子, 山路誠一, 難波恒雄: 雪蓮花の生薬学的研究(第3報), *Saussurea* 属 *Amphilaena* 亜属植物に由来する市場品の基源について. 日本薬学会第116年会, 1996, 3, 27, 金沢, 講演要旨集2, p.159.
- 2) 李 曉波, 小松かつ子, 難波恒雄: 漢薬「升麻」の生薬学的研究(第3報), キク科 *Serratula* 属及びキツネノマゴ科 *Strobilanthes* 属に由来する「升麻」について. 日本薬学会第116年会, 1996, 3, 27, 金沢, 講演要旨集2, p.160.
- 3) 吉田桃子, 小松かつ子, 伏見裕利, 難波恒雄, 渡辺高志, 高野昭人: 黄連とその関連生薬の基源に関する研究—根茎の組織構造と18S rRNA 遺伝子の塩基配列—. 日本生薬学会第43回年会, 1996, 9, 5, 東京, 講演要旨集 p.159.
- 4) 山路誠一, 陳 家春, 小松かつ子, 難波恒雄: *Swertia* 属植物の生薬学的研究(1), *Ophelia* 節植物に由来する中国民間薬「獐牙菜」及び「青葉胆」について. 日本生薬学会第43回年会, 1996, 9, 5, 東京, 講演要旨集 p.196.
- 5) 土田貴志, 山本知枝, 山本恵一, 人見信之, 小坂昇, 岡田正道, 小松かつ子, 難波恒雄: 柑橘類生薬の基源と品質に関する研究(第3報), *Citrus*, *Fortunella*, *Poncirus* 属のフラボノイド及びクマリン類について. 日本生薬学会第43回年会, 1996, 9, 5, 東京, 講演要旨集 p.200.
- 6) 伏見裕利, 小松かつ子, 難波恒雄, 磯部正治: *Panax* 属植物及びその関連生薬の遺伝子解析—18S rRNA 遺伝子の塩基配列について—. 日本生薬学会第43回年会, 1996, 9, 5, 東京, 講演要旨集 p.209.
- 7) 小松かつ子, 難波恒雄: 仏教医学の伝来と中国医学. 第18回アーユルヴェーダ研究会研究総会, 1996, 11, 7, 富山, 講演要旨集 pp.38-45.
- 8) 土田貴志, 山本知枝, 山本恵一, 人見信之, 小坂昇, 鹿野英士, 岡田正道, 小松かつ子, 難波恒雄: 柑橘類生薬の現状—基源と品質—. 第25回生薬分析シンポジウム, 1996, 11, 8, 東大阪, 講演要旨集 pp.23-40.
- 9) 長井忍市, 伊藤昭博, 上原孝, 野村靖幸, 東田千尋: NG108-15 細胞の突起伸展, 増殖, 細胞死に及ぼす新規神経分化因子 TA20 の影響. 日本薬学会第116年会, 1996, 3, 金沢, 講演要旨集 3, p.7.

【目的】 NG108-15 細胞は cAMP アナログ処理によってニューロンへ分化するが, TPA を同時処理すると分化が促進されることを我々は見い出している。さらに, 両薬物処理によって特異的に強く発現する遺伝子として TA20 を単離した。そこで, TA20 の機能を明らかにするためにこの遺伝子をトランスフェクトし, 増殖, 分化, 生存に対する影響を検討し, 以下の知見を得た。

【方法】 デキサメサゾン (DEX) 誘導型発現ベクター (pMAM-neo) に TA20 遺伝子を組み込み (pMAM-TA20), NG108-15 細胞にトランスフェクトした。そ

の後、ネオマイシン処理することで stable clone を得た。TA20 mRNA の発現は DEX を培地中に添加することによって誘導した。2~4 日後に total RNA, 細胞質および細胞膜画分を調製し、特異的蛋白質、遺伝子の発現を調べた。さらに突起伸展, 増殖, NO による細胞死への影響を検討した。

【結果】 1) DEX は発現ベクター pMAM-neo を移入した細胞には影響せず, pMAM-TA20 を移入した細胞にのみ作用し TA20 mRNA を発現させ, それと同時に細胞増殖を抑制した。2) さらに, DEX は pMAM-TA20 移入細胞においてニューロンフィラメント (NF-H) 量を増加させ, 突起伸展を促進した。3) 神経細胞に大量に存在している GTP 結合蛋白質である  $Go\alpha$  量も突起伸展とともに増加した。

【考察】 以上のことより, TA20 は突起伸展と増殖抑制活性を有することが示唆された。また,  $Go\alpha$  および NF-H 量の増加を促進させたことから細胞骨格系の変化をもたらす事が予想された。さらに, 神経細胞に特異的な蛋白質の発現など, その機能面についても解析中である。最近, 神経栄養因子は分化のみならず, 細胞死抑制因子としても働くことが知られており, NO などの誘発による細胞死に対する TA20 の機能についても併せて報告する予定である。

10) 東田千尋, 山口朋美, 倉石 泰, 佐藤公道: 反復低温ストレスによる脊髄後角 NMDA 受容体サブタイプ mRNA の発現の変化. 第 19 回日本神経科学大会, 1996, 7, 神戸.

*Neurosci. Res. Supple.*, 20 : S213, 1996.

We have found that facilitation of glutamatergic transmission in the spinal dorsal horn is suggested to be responsible for the repeated cold stress (RCS)-induced hyperalgesia. In the present experiments, to determine whether the facilitation of the function of NMDA receptors in the spinal dorsal horn would be involved in this hyperalgesia, we investigated expression changes of mRNAs for four NMDA receptor subtypes, NR2A-2D, in the lumbar cord of RCS rats, using *in situ* hybridization. Three-day exposure to RCS decreased the nociceptive threshold of the hind paw. It produced a significant increase in the expression of NR2C mRNA in the laminae I and II and tendency to increase in the laminae V and VI. Such increases were not apparent 11 days after cessation of RCS, when the nociceptive threshold recovered to normal. There was a tendency to increase in NR2B mRNA in the laminae

I and II after 3-day exposure to RCS. There were no obvious alterations in the expression of mRNAs for NR2C and NR2B in other laminae of the lumbar cord and those of NR2A and NR2D in all the laminae. These results suggest that RCS-induced hyperalgesia is mediated at least in part by the increased expression of NMDA receptor subtypes, particularly NR2C subtype, in the dorsal horn.

11) 山口朋美, 東田千尋, 倉石 泰, 佐藤公道: セロトニン皮内注射の癢痒関連行動誘発作用への 5-HT<sub>2</sub> 受容体サブタイプの関与. 第 19 回日本神経科学大会, 1996, 7, 神戸. *Neurosci. Res. Supple.*, 20 : S208, 1996.

We have found that an intradermal (i.d.) injection of serotonin (5-HT) induces itch-related behavior, that is, scratching of the injection site by the hind paws in mice. This study was conducted to determine which subtypes of 5-HT receptors would be involved in the 5-HT action. An i.d. injection was given to male ddY mice (4-5 weeks old) in a volume of 50  $\mu$ l. The behaviors were videotaped, which served for behavioral observation. An i.d. injection of 5-HT (1.4-140 nmol) and the 5-HT<sub>2</sub> agonist  $\alpha$ -methyl-5-HT (3-300 nmol) produced the scratching in a dose-dependent manner, but the 5-HT<sub>1A</sub> agonist R(+)-8-OH-DPAT (0.1-100 nmol) and the 5-HT<sub>3</sub> agonists 1-phenylbiguanide (30-300 nmol) and 2-methyl-5-HT (30-300 nmol) were almost without effects. The scratching induced by 5-HT (100 nmol) was significantly inhibited by peroral pretreatment with the 5-HT<sub>2</sub> antagonists methysergide (0.1-1 mg/kg) and cyproheptadine (0.1-1 mg/kg), but not with the 5-HT<sub>3</sub> antagonists ondansetron (0.01-1 mg/kg) and MDL-72222 (0.01-1 mg/kg). The present results suggest that an i.d. injection of 5-HT elicits itch-related behavior mediated at least in part by 5-HT<sub>2</sub> receptors.

12) 倉石 泰, 山口朋美, 東田千尋: モルヒネの大槽内注射はマウスに痒みを惹起するか. 第 6 回痒みシンポジウム, 1996, 9, 東京.

13) 山口朋美, 東田千尋, 長澤哲郎, 倉石 泰: Serotonin 誘発痒み関連行動への 5-HT<sub>2</sub> 受容体サブタイプの関与. 第 47 回日本薬理学会北部会, 1996, 10, 山形. *日薬理誌*, 109(1), 13P(1997).

【目的】 我々はこれまでに serotonin (5-HT) のマウスへの皮内注射により後肢による注射部位への引っ掻

き行動（人での痒みに対する反応と思われる）が惹起されることを見出した。今回、この5-HT誘発痒み関連行動に關与する5-HT受容体サブタイプを検討した。

【方法】雄性 ddY 系マウス（4-5週令）を用い、前日に除毛した吻側背部に5-HTあるいは5-HT受容体サブタイプの作動薬を50  $\mu$ lの容量で皮内注射した。注射後60分間における注射部位へのマウス後肢による引っ掻き行動をビデオにて記録し、カウントした。

【結果、考察】5-HT<sub>2</sub>受容体作動薬  $\alpha$ -Me-5-HT（1-500 nmol）をマウスの吻側背部に皮内注射すると、5-HTと同様に用量依存的に痒み関連行動（後肢による注射部位への引っ掻き行動）を惹起した。5-HT<sub>1A</sub>受容体作動薬 R(+)-8-OH-DPAT（0.1-300 nmol）及び5-HT<sub>3</sub>受容体作動薬 2-Me-5-HT（3-300 nmol）と1-phenylbiguanide（3-300 nmol）は無効であった。5-HT（100 nmol）および  $\alpha$ -Me-5-HT（50 nmol）の痒み関連行動惹起作用を5-HT<sub>2</sub>受容体拮抗薬 methysergide（0.1-1 mg/kg p.o.）が抑制したが、5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬 ondansetron（0.01-1 mg/kg p.o.）は抑制しなかった。以上の結果から5-HTの起痒作用への5-HT<sub>2</sub>受容体の關与が示唆される。

14) Tohda C., Yamaguchi T., and Kuraishi Y.: Intracisternal injection of morphine induces facial scratching in mice. 26th Annual Meeting, Society of Neuroscience, 1996, 11, Washington D.C., USA.

Epidural and intrathecal administrations of morphine result in pruritus in humans, and the micro injection of opioid  $\mu$ -agonists into the medullary dorsal horn produces facial scratching in monkeys and rats. The present experiments were conducted to determine whether morphine and  $\mu$ -agonist, [D-Ala<sup>2</sup>, N-Me-Phe<sup>4</sup>, Gly<sup>5</sup>-ol] enkephalin (DAMGO) induced centrally itch-related behavior, that is, scratching in mice. Male ddY mice (4-6 weeks old) were used. When intracisternally injected (5  $\mu$ L), morphine (0.1-3 nmol) and DAMGO (0.03, 0.1 nmol) dose-dependently elicited scratching of face, but not ear and body trunk, by the hind paws for about 20 min after injection. The morphine (0.3 nmol)-induced face scratching was inhibited by pretreatment with naloxone (1 mg/kg, s.c., 15 min before). When injected intradermally, morphine (3, 30 nmol, 50  $\mu$ L) into the rostral back didn't significantly elicit scratching of any areas of the body. These

results suggest that opioids produce an itch sensation at least in part through opioid  $\mu$ -receptors in the central nervous system in mice. The present experimental model is easy to use and seems to be available to clarify central mechanisms of itch.

#### ◇ 総説その他雑報

- 1) 小松かつ子：漢方生薬の品質管理，和漢薬研究所附属薬効解析センター民族薬物資料館。『平成8年度富山県リカレント教育学習コース講義テキスト和漢薬に未来はあるか』，富山医科薬科大学リカレント教育運営委員会，富山，1996年6月30日，pp. 41-44, 45-46.
- 2) 小松かつ子：和漢薬研究所附属薬効解析センター運営について。『学園だより』，56号，富山医科薬科大学，富山，1996年11月1日，p.3.

#### ◇ 講演等

- 1) 小松かつ子，難波恒雄：仏教医学の伝来と中国医学—中国における仏教医学の調査研究—；第16回和漢薬研究所特別セミナー（於富山医科薬科大学），1996年3月7日（木）
- 2) 小松かつ子：2, 3の和漢薬の基源と品質について；富山漢方会平成8年度第1回講演会（於富山県薬業会館），1996年5月27日（月）
- 3) 小松かつ子：体験学習(1)～生薬を見て，触れて，感じてみよう！；富山医科薬科大学和漢薬研究所夏季セミナー「和漢薬に触れる」（於インテック大山町研修センター），1996年8月29日（木）
- 4) 小松かつ子：漢方生薬の品質管理；民族薬物資料館見学；平成8年度富山県リカレント教育学習コース第6回（於富山医科薬科大学），1996年9月14日（土）

#### ◇ 国際会議及び調査活動等に関連した海外出張

- 1) 小松かつ子：中華人民共和国，川蔵高原の薬物資源及びチベット医学の調査（四川省，西藏自治区），1996年6月30日～8月13日（富山県受託調査事業）
- 2) 東田千尋：26th Annual Meeting, Society of Neuroscience (Washington D.C., USA) 1996年11月16日～21日

#### ◇ 学会等

「第18回アールヴェーダ研究会研究総会」，1996年11月6, 7日（於富山県民会館）